

BO

BO

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-229815

(P2000-229815A)

(43)公開日 平成12年8月22日 (2000.8.22)

(51) Int.Cl.⁷
 A 6 1 K 7/00
 9/127
 B 0 1 J 13/02
 // A 6 1 K 7/06

識別記号

F I
 A 6 1 K 7/00
 9/127
 7/06
 7/075

テマコード(参考)
 T 4 C 0 7 6
 C 4 C 0 8 3
 F 4 D 0 6 1
 4 G 0 0 5

審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 8 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号

特願平11-28910

(71)出願人 594193863

服部 利光

福岡県福岡市西区石丸3丁目28番25号

(22)出願日

平成11年2月5日 (1999.2.5)

(72)発明者 服部 利光

福岡県福岡市西区石丸3丁目28番25号

(74)代理人 100104673

弁理士 南條 博道

最終頁に統く

(54)【発明の名称】 リポソームおよびその利用

(57)【要約】

【課題】 粒径の小さなりポソームを提供すること。
 【解決手段】 $^{17}\text{O-NMR}$ シグナルの半値幅が90 Hz以下の水と目的物質と両親媒性化合物とを超高压ホモジナイザー処理して得られる。リポソーム内に薬剤、化粧品、育毛剤または養毛剤を含有させた組成物は、組織への親和性に優れるため、薬剤、保湿成分、育毛成分、あるいは養毛成分等が組織に付着、進入しやすくなり、徐放性とあいまって、高い効果が期待できる。特に、半値幅が60 Hz以下の水を用いた場合、油脂類を通常の水の1.5倍以上も分散させる能力を有するところから、リポソーム内に、より多量の医薬、化粧料、育毛剤あるいは養毛剤を保持することができるので、さらに高い効果が期待できる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ^{17}O -NMRシグナルの半値幅が90 Hz以下の水と目的物質と両親媒性化合物とを混合して得られる微小な粒径を有するリポソームであって、該リポソームの平均粒径が、通常の水を用いて製造されたリポソームの平均粒径よりも小さいリポソーム。

【請求項2】 前記両親媒性化合物がリン脂質である、請求項1に記載のリポソーム。

【請求項3】 前記リン脂質がレシチンである、請求項2に記載のリポソーム。

【請求項4】 ^{17}O -NMRシグナルの半値幅が90 Hz以下の水と目的成分と両親媒性化合物とを混合する工程を含む、微小な粒径を有するリポソームの製造方法。

【請求項5】 前記水の ^{17}O -NMRシグナルの半値幅が60 Hz以下である、請求項4に記載の製造方法。

【請求項6】 前記水が純水を磁化処理して得られた水である、請求項4または5に記載の製造方法。

【請求項7】 前記両親媒性化合物がリン脂質である、請求項4ないし6いずれかの項に記載の製造方法。

【請求項8】 前記リン脂質がレシチンである、請求項7に記載の製造方法。

【請求項9】 ^{17}O -NMRシグナルの半値幅が90 Hz以下の水と目的物質と両親媒性化合物とを混合して得られる微小な粒径を有するリポソームを含有する組成物。

【請求項10】 前記両親媒性化合物がリン脂質である、請求項9に記載の組成物。

【請求項11】 前記リン脂質がレシチンである、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】 前記目的物質が薬剤、化粧品、育毛剤または養毛剤であり、前記組成物が医薬組成物、化粧品組成物、育毛組成物または養毛組成物である請求項9ないし11いずれかの項に記載の組成物。

【請求項13】 前記化粧品組成物が、化粧クリーム、化粧水、乳液、美容液、ファンデーション、シャンプー、リンス、トリートメントまたは整髪料である請求項12に記載の組成物。

【請求項14】 前記シャンプー、リンス、トリートメントまたは整髪料が養毛成分及び/または育毛成分を含んでいる、請求項13に記載の組成物。

【請求項15】 前記医薬組成物が、経口投与、粘膜適用、体表適用および血管内または組織内投与の投与・適用形態に適合した組成物である、請求項12に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、微小な粒径を有するリポソーム、その製法、並びにこのリポソームを含有する組成物に関する。さらに、詳しくは、本発明は、特

定の ^{17}O -NMRシグナルの半値幅を有する水と目的物質とリン脂質とを混合して得られるリポソームであって、その平均粒径が通常の水を用いて製造されたリポソームの平均粒径よりも小さいリポソームに関する。

【0002】

【従来の技術】一般的に、リポソームは、リン脂質と水とを混合して得られる脂質の単層または複数層からなる閉鎖小胞であり、内部の水層あるいは脂質層に種々の物質を保持できるので、その有用性は大きい。例えば、医薬品を包み込んだリポソームはドラッグデリバリーシステム (DDS) に用いられる。この場合、リポソームとしては、粒径が小さいほど、同じ濃度でも比表面積が大きくなり、組織との親和性も大きくなるので、好都合である。

【0003】リポソームの作製技術は急速に進歩しており、粒径が小さいリポソームの作製がなされている。しかし、従来のリポソームを小さくする技術は物理的方法に関するものであり、ほぼ、完成の域にある。しかしながら、リポソームの構成物質に着目して、粒径を小さくする試みはなされていないのが現状である。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】そこで、本発明者らは、リポソームの粒径を小さくするためにリポソームを構成する成分、特に水に着目して鋭意研究を進めた結果、特定の ^{17}O -NMRシグナルの半値幅を有する水を用いて得られたリポソームの平均粒径は、通常の水を用いた場合よりも大幅に低下することを見出し、本発明に到達した。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、 ^{17}O -NMRシグナルの半値幅が90 Hz以下の水と目的物質と両親媒性化合物とを混合して得られる微小な粒径を有するリポソームであって、該リポソームの平均粒径が、通常の水を用いて製造されたリポソームの平均粒径よりも小さいリポソームに関する。

【0006】好適な実施態様においては、前記両親媒性化合物がリン脂質であり、さらに好適な実施態様においては、前記リン脂質がレシチンである。

【0007】また、本発明は、 ^{17}O -NMRシグナルの半値幅が90 Hz以下の水と目的成分と両親媒性化合物とを混合する工程を含む、微小な粒径を有するリポソームの製造方法に関する。

【0008】好適な実施態様においては、前記水の ^{17}O -NMRシグナルの半値幅が60 Hz以下である。

【0009】また、好適な実施態様においては、前記水が純水を磁化処理して得られた水である。

【0010】好適な実施態様においては、前記両親媒性化合物がリン脂質であり、さらに好適な実施態様においては、前記リン脂質がレシチンである。

【0011】さらに、本発明は ^{17}O -NMRシグナル

の半值幅が90Hz以下の水と目的物質と両親媒性化合物とを混合して得られる微小な粒径を有するリポソームを含有する組成物に関する。

【0012】好適な実施態様においては、前記両親媒性化合物がリン脂質であり、さらに好適な実施態様においては、前記リン脂質がレシチンである。

【0013】好適な実施態様においては、前記目的物質が薬剤、化粧品、育毛剤または養毛剤であり、前記組成物が医薬組成物、化粧品組成物、育毛組成物または養毛組成物である。

【0014】さらに好適な実施態様においては、前記化粧品組成物が、化粧クリーム、化粧水、乳液、美容液、ファンデーション、シャンプー、リンス、トリートメントまたは整髪料である。

【0015】より好適な実施態様においては、前記シャンプー、リンス、トリートメントまたは整髪料が養毛成分及び／又は育毛成分を含んでいる。

【0016】また、好適な実施態様においては、前記医薬組成物が、経口投与、粘膜適用、体表適用および血管内または組織内投与の投与・適用形態に適合した組成物である。

【0017】

【発明の実施の形態】本発明に用いられる、¹⁷O-NMRシグナルの半値幅（以下、単に半値幅ということがある）が90Hz以下の水は、水のクラスターを小さくすることによって得られる。水は、水素2個と酸素1個とかなる分子が分子間に働く電気的な力（酸素と水素間の水素結合）により分子集団を形成している。クラスターとはこの水の分子集団のことをいう。水のクラスターの生成度合いは、¹⁷O-NMRシグナルの半値幅で測定することができ、半値幅が小さいと、クラスターも小さい。従って、本発明の水の半値幅は、小さいほど好ましく、より好ましくは75Hz以下、さらに好ましくは、60Hz以下である。

【0018】本発明に使用する¹⁷O-NMRシグナルの半値幅が90Hz以下の水は、純水、日本薬局方にいう精製水、水道水、イオン交換水等の水を、磁力線処理、微弱電流処理、電場処理、セラミック板処理、遠赤外線処理、高周波（電磁波）処理、機械的処理、超音波処理、起電力処理、レーザー光線処理、または天然鉱石処理を、単独あるいは組合せて行うことにより、得られる。

【0019】使用される水は、好ましくは、精製水、イオン交換水、純水であり、最も好ましくは、純水である。なお、純水とは、通常の水を脱塩して得られる純粋の水に近い水をいい、電気抵抗値で50Ω·cm程度以上の比抵抗を有するものをいう。超純水も含む。

【0020】純水をクラスター処理して得られた水は、半値幅が60Hzになるばかりでなく、油脂類を通常の水の1.5倍以上も分散させる能力を有することか

ら、リポソームの粒径を小さくするのみならず、リポソーム内に、より多量の薬剤、養毛成分などの目的物を保持することができる点でも、優れている。

【0021】水の半値幅を90Hz以下にする処理方法を、以下、磁力線処理方法を例にとって、簡単に説明する。磁力線処理は、通常、0.07T（テスラ：1テスラは10,000ガウス）程度以上の磁界強度を有する磁石（マグネット装置）の間隙に、水を一定の流速以上で通過させて行う。0.3T以上の磁力線で処理することが好ましい。特に1.2T以上が好ましい。磁力線処理装置および磁力線処理水の製造方法は、例えば、特開平8-197064号公報に記載されている。

【0022】微弱電流処理は、絶縁されない内部電極と外部電極との空隙に水を流し、数十ミリアンペアの微弱電流を流して行う。

【0023】電場処理は、水槽内の水に1,000ボルト以上の直流もしくは交流電圧をかけて行う。電気伝導度をあげるために、例えば、木炭等を浸漬させ得る。

【0024】セラミック板処理は、波長が6~14μmの遠赤外線を放射する素材で作製されたセラミック板を水槽内に浸漬させる方法である。

【0025】遠赤外線処理には、遠赤外線を放射するセラミックフィルターを通過させる方法、あるいは遠赤外線ヒーターからの出力を水にあてる方法がある。セラミックフィルターを通過させる方法は、セラミック板処理とほぼ同じ原理である。

【0026】高周波（電磁波）処理は、超音波よりも高い周波数を水にあてる方法である。電子レンジのようなマイクロ波処理が該当する。

【0027】機械的処理は、水を高速で回転させる方法である。

【0028】超音波処理は、20~40KHz程度の周波数の超音波を水にあてる方法である。宝石あるいはガラス器具の洗浄に利用する高出力のものと、酒の熟成を促進させる微弱な出力のもののいずれをが、使用できる。

【0029】起電力処理は導電性の異種材料間に水を流し、そのイオン化電圧差で水のクラスターを小さくする方法である。

【0030】天然鉱石処理は、積層した天然の鉱石層を適切な圧力で水を通過させてクラスターを小さくする方法である。

【0031】レーザー光線処理は、レーザー光線を発振する種々の媒体を用いて行い得る。例えば、気体レーザー（H₂の109.8nmから重クロロホルム（CDC13）の1990.75μm）、液体レーザー、固体レーザー（YAGレーザー、ガラスレーザー、ルビーレーザー等）を照射して水を処理する。

【0032】本明細書において、リポソームとは、いわゆる天然のリン脂質を用いて作製されるリポソームの他

にも、両親媒性化合物を用いて形成されるベシクルを含む広い概念を意味する。

【0033】リポソームの製造に用いられる両親媒性化合物は、1分子中に親水基と疎水基とを有する化合物である。例えば、「機能性界面活性剤の開発技術」(株式会社CMC(1998))の19-26頁に記載されているようなアニオン系ベシクル形成界面活性剤、両性系ベシクル形成界面活性剤、非イオン系ベシクル形成界面活性剤、天然系ベシクル形成界面活性剤等が挙げられる。

【0034】これらの中で、天然系ベシクル形成界面活性剤が、安全性等の観点から好ましい。天然系ベシクル形成界面活性剤としては、グリセリド系、糖脂質系、アミノ酸系、ステロイド系およびリン脂質系が好適に用いられる。

【0035】そして、リン脂質系が最も好適に用いられる。リン脂質としては、レシチン(ホスファチジルコリン)、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ジホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、スフィンゴミエリン等が挙げられる。また、これらのリン脂質を含有する組成物も好適に用いられる。

【0036】なお、リポソーム膜、特にレシチン膜の補強、安定成分としてコレステロールを含んでいてもよい。

【0037】本発明のリポソームは、一般的には、半値幅が90Hz以下の水に、適量の目的物質と約0.01重量%～約20重量%、好ましくは約0.1重量%～約5重量%の両親媒性化合物とを混合して、分散させ、ついで、高圧ホモジナイザー、超高压ホモジナイザー等で処理することにより得られる。

【0038】リポソームはできるだけ小さいほうが好ましいため、超高压ホモジナイザーが好適に用いられる。例えば、マイクロフルイダイザー(みずほ工業(株)製)を用いると、微粒子のリポソームが作製される。

【0039】通常は、複数層のリポソームが得られるが、これをさらに、超音波処理等することにより、単層のリポソームとすることもできる。従って、本発明のリポソームには、単層および複数層のリポソームが含まれる。

【0040】本発明のリポソームは、半値幅が90Hz以上の水を用いた場合に比べて、平均粒径が小さい。特に、半値幅が60Hz以下の水を用いた場合には、平均粒径は約1/2程度になる。従って、従来の水で作製されたリポソームに比べて、同じ濃度でも比表面積が大きくなるため、反応性が増大し、生体に適用したときには組織への親和性が増大する。従って、本発明のリポソームは、界面活性剤が利用されるあらゆる分野に使用される。

【0041】本発明のリポソームに含ませることができると目的物質としては、好適には、医薬品、化粧品、育毛

剤、養毛剤等が挙げられる。そして、医薬品、化粧品、育毛剤、または養毛剤を含むリポソームは、それぞれの組成物として適切な物質と混合され、医薬組成物、化粧品組成物、育毛剤組成物、養毛剤組成物とされる。

【0042】医薬組成物としては、経口投与(胃腸管)、粘膜適用(眼、口腔粘膜、咽喉、鼻腔、気管支・肺、腸、下部体腔)、体表適用(皮膚、体腔・外傷面)および血管内または組織内投与(静脈内、筋肉内、および皮下)の投与・適用形態に適合した組成物が挙げられる。

【0043】これらの組成物が、例えば、経口投与、注射等の方法で投与あるいは適用されると、従来のリポソームよりも小さい粒径であるため、リポソームは体内へより速く吸収され、標的器官や組織の周囲に高濃度の医薬品を伝達でき、徐放性とあいまって、高い薬理効果が期待できる。特に、半値幅が60Hz以下の水を用いた場合、上記のように、油脂類を通常の水の1.5倍以上も分散させる能力を有することから、リポソーム内に、より多量の薬剤を保持することができるので、さらに高い薬理効果が期待できる。

【0044】経口投与に適した剤形としては、散剤、顆粒剤、内服錠、カプセル剤、丸剤、エルキシル剤、シロップ剤、リモナーデ剤、芳香水剤、乳剤、懸濁剤、浸剤、煎剤、内用チンキ剤、エキス剤、流エキス剤が挙げられる。

【0045】粘膜適用に適した剤形としては、眼の場合は点眼剤あるいは眼軟膏剤等、口腔粘膜の場合は、舌下剤、バッカル錠およびトローチ剤等、咽喉の場合は含そう剤、鼻腔の場合はスプレー剤、気管支・肺の場合はエアゾール剤および吸入剤等、腸の場合は浣腸剤等、下部体腔の場合は坐剤および腔剤等が挙げられる。

【0046】体表適用に適した剤形としては、皮膚の場合は、軟膏剤、硬膏剤、リニメント剤、ローション剤、パスタ剤、パック剤、液剤、酒精剤、および外用チンキ剤等が挙げられる。また、体腔・外傷面の場合は、灌注剤等が挙げられる。

【0047】血管内投与または組織内投与に適した剤形として、皮下、筋肉内、静脈内等および皮下組織の場合は注射剤、皮下組織の場合は植込剤等が用いられ得る。

【0048】上記剤形を形成するために、通常、医薬品の製造に用いられる賦形剤、補助剤、および添加剤等が添加され得る。

【0049】賦形剤としては、溶剤、基剤、希釈剤、增量剤、充填剤、補形剤等が挙げられる。

【0050】補助剤としては、溶解補助剤、可溶化剤、緩衝剤、等張化剤、乳化剤、懸濁化剤、分散剤、増粘剤、ゲル化剤、硬化剤、吸収剤、粘着剤、弹性剤、可塑剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、徐放化剤、および噴射剤等が挙げられる。

【0051】添加剤としては、抗酸化剤、保存剤、保湿

剤、遮光剤、光沢剤、帯電防止剤、芳香剤、甘味剤、着香剤、着色剤、緩和剤、および無痛化剤等が挙げられる。

【0052】本発明の医薬組成物に適した薬剤としては、例えば、強心剤、昇圧剤、抗不整脈剤、狭心症治療剤、血管拡張剤、降圧剤、利尿剤および抗高脂血症剤等の循環器系の薬剤、気管支拡張剤、呼吸促進剤、気管支喘息治療剤、鎮咳剤および去痰剤等の呼吸器系の薬剤、健胃消化剤、消化性潰瘍治療剤、整腸止痢剤、下剤、大腸症治療剤、痔疾治療剤等の消化器系の薬剤、肝臓あるいは脾臓疾患治療剤、解毒剤、利胆剤等の肝臓・脾臓・胆嚢疾患治療剤、腎臓疾患治療剤等の泌尿器・生殖器に作用する薬剤、睡眠剤、鎮静剤、解熱鎮痛剤、抗てんかん剤、向精神剤、脳代謝賦活剤、自律神経作用剤、パーキンソン病治療剤、筋弛緩剤等の神経系に作用する薬剤、造血剤、止血剤、抗血栓剤等の血液系の薬剤、副腎皮質ステロイド剤、非ステロイド抗炎症剤、消炎酵素剤、抗リウマチ剤、抗ヒスタミン剤等の炎症・アレルギーに作用する薬剤、糖尿病治療剤および痛風治療剤等の代謝系に作用する薬剤、病原微生物に対する薬剤、眼科用、耳鼻科用および皮膚科用の感覚器官の薬剤、免疫抑制剤、骨代謝改善剤、ホルモン剤、ビタミン剤、および漢方薬等が挙げられる。

【0053】なお、医薬組成物の剤形は、当業者に公知の方法で、目的に応じて形成される。

【0054】また、本発明の平均粒径の小さいリポソームを化粧品組成物、育毛剤組成物、あるいは養毛剤組成物に用いた場合にも、リポソームの皮膚あるいは毛髪組織への親和性が高くなるため、リポソームに含有される成分、例えば、保湿成分、育毛成分、養毛成分等が皮膚角質層、毛髪等に付着、進入しやすくなり、徐放性とあいまって、高い効果が期待できる。特に、半値幅が60Hz以下の水を用いた場合、上記のように、油脂類を通常の水の1.5倍以上も分散させる能力を有することから、リポソーム内に、より多量の化粧料、育毛剤あるいは養毛剤を保持することができるので、さらに高い効果が期待できる。

【0055】化粧品組成物としては、基礎化粧品（化粧水、クリーム、乳液、美容液、パック等）、仕上げ化粧品（ファンデーション、口紅、頬紅、おしろい等）、頭髪用化粧料としてはシャンプー、リンス、トリートメントまたは整髪料が挙げられる。シャンプー、リンス、トリートメントまたは整髪料に養毛成分あるいは育毛成分が含まれていてもよい。

【0056】基礎化粧品としては、通常、化粧料として配合される水性成分、油性成分及び／またはその他の各種成分を含むリポソームを分散した化粧品でも良く、あるいは、上記リポソームと通常化粧料として配合される油性成分、水性成分、乳化剤等の各種成分が配合された化粧品であってもよい。

【0057】水性成分としては、例えば、保湿剤、粘液剤、アルコール等が挙げられる。

【0058】保湿剤は、角質層の保湿、使用感等に寄与し、具体的には、例えば、グリセリン、プロピレン glycol、ジプロピレン glycol、1,3-ブチレン glycol、ポリエチレン glycol、多価アルコール、糖類、アミノ酸類等が挙げられる。これらの保湿剤は、通常約20重量%、好ましくは約15重量%より少ない量添加される。

【0059】粘液剤（増粘剤）は、保湿性、安定性、使用感等に寄与し、具体的には、例えば、クインスシート（クインスシードゴム）、トラガントガム、ペクチン、アルギン酸塩、セルロース誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、アクリル酸系ポリマー、ビーガム、ポリビニルアルコール等が挙げられる。

【0060】アルコールは、清涼感、殺菌、配合成分の溶解等に寄与し、例えば、エタノール、イソプロパノール等が挙げられる。

【0061】油性成分としては、動植物系、鉱物系の天然の油性成分および合成の油性成分のいずれもが用いられ得る。

【0062】動植物系の油性成分としては、例えば、ミツロウ、水ロウ、カルナバロウ、キャンデリラウロ、カカオ脂、セチルアルコール（1-ヘキサデカノール）、ステアリン酸アルキルエステル、ラノリン、オリーブ油、椿油、ヒマシ油、綿実油、9-オクタデセン-1-オール（オレイルアルコール）、オレイン酸、スクアラン等が挙げられる。

【0063】鉱物系の油性成分としては、固体パラフィン、セレシン、マイクロクリスタリン、ワックス、ワセリン、流動パラフィン、シリコンオイル等が挙げられる。

【0064】合成の油性成分としては、合成エステル油、合成ポリエーテル油等が挙げられる。

【0065】上記油性成分は、例えば、約10～80重量%程度の量で含まれ得る。その範囲は、油性、弱油性、中性等の化粧料のタイプによって異なり、適宜決定され得る。

【0066】その他の成分として、本発明の基礎化粧品は、柔軟剤（エモリアント剤）、角質軟化剤、可溶化剤、緩衝剤、各種薬剤、香料、防腐剤、染料、褪色防止剤、紫外線吸収剤、金属イオン封鎖剤等を適量含み得る。

【0067】柔軟剤（エモリアント剤）は、保湿、使用感等に寄与し、例えば、エステル油、高級アルコール等が挙げられる。

【0068】角質軟化剤としては、水酸化カリウム、炭酸カリウム等のアルカリ類が挙げられる。

【0069】乳化剤（可溶化剤、界面活性剤）としては、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、オクチルド

デカノール、親油性モノステアリン酸グリセリン、自己乳化型プロピレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウリン酸エステル等が挙げられる。乳化剤、例えばオクチルドデカノールは、通常約2~8重量%、好ましくは約3~5重量%の量で添加され得る。

【0070】薬剤としては、p-フェノールスルホン酸亜鉛等の収斂剤、ベンザルコニウム塩酸塩等の殺菌剤、ビタミン・アミノ酸誘導体等の栄養剤等が挙げられる。

【0071】緩衝剤(pH調整剤)としては、クエン酸およびその塩等が挙げられる。

【0072】なお、化粧クリームには、通常、エモリエントクリーム、マッサージクリーム、クレンジングクリーム、マイクアップクリーム、サンスクリーンクリーム、ヘアクリーム、デオドラントクリーム、シェイビングクリーム、フェイスクリーム、ハンドクリーム、ボディーケリーム等、用途、機能、塗布部位等の相違に基づく種々の称呼のものが含まれるが、本発明では、これら全てを包含する。

【0073】仕上げ化粧品(ファンデーション、口紅、頬紅、おしろい等)への用途として、リポソームには、上記水性成分の他に、顔料が含まれる。顔料としては、例えば、酸化鉄、酸チタン、酸化亜鉛、タルク、セリサイト、カオリין、タル系色素のアルミニウムあるいはバリウムレーキ、パール顔料の雲母チタン等の、有機および無機の顔料が挙げられる。

【0074】そして、仕上げ化粧品には、リポソームの他に、一般的に仕上げ化粧品に用いられる成分が含まれていてもよい。例えば、上記油性成分、水性成分等を適宜、選択し、適量用いることができる。

【0075】頭髪用化粧料としてはシャンプー、リンス、トリートメントまたは整髪料が挙げられる。シャンプー、リンス、トリートメントまたは整髪料に養毛成分あるいは育毛成分が含まれていてもよい。

【0076】頭髪用化粧料組成物には、通常頭髪用化粧料に含まれる水性成分及び/または油性成分を含有するリポソームが分散された組成物、並びに上記リポソームの他に、頭髪用化粧料に使用される各種成分が分散された組成物であってもよい。

【0077】配合される成分としては、例えば、乳濁剤、コンディショニング剤、アルコール、フケ取り剤、殺菌剤、トニック剤、柔軟剤(エモリエント剤)、角質軟化剤、粘液剤、キレート化剤、各種薬剤、香料、防腐剤、染料、褪色防止剤、紫外線吸収剤、金属イオン封鎖剤等が挙げられる。

【0078】粘液剤(増粘剤)は、保湿性、安定性、使用感等に寄与し、具体的には、例えば、クインスシート(クインスシードゴム)、トラガントガム、ベクチン、アルギン酸塩、セルロース誘導体(例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム)、アクリル酸系ポリマ

ー、ビーガム、ポリビニルアルコールおよび電解質(例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム)等が挙げられる。

【0079】ハイドロトロープは、洗髪剤の低温安定性、界面活性剤の溶解性向上に寄与する。例えば、殺菌剤としても用いられるエタノール、プロピレングリコール、保湿剤としても用いられるグリセリン等のアルコール類、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル等の非イオン性可溶化剤、ベンゼンスルホン酸ナトリウム、キシレンスルホン酸ナトリウム、および尿素等が挙げられる。

【0080】乳濁剤は、シャンプーを乳濁化し、高級感、マイルド感、クリーム感の付与に寄与する。例えば、ステレンポリマー、ポリ酢酸ビニル等が挙げられる。ステアリン酸マグネシウム、エチレングリコールモノステアレート、エチレングリコールジステアレート、ステアリルアルコール、魚鱗箔、雲母チタン等は、真珠光沢剤として使用され得る。

【0081】コンディショニング剤は、櫛通り、ばさつきの改善、髪のしなやかさ、まとまりやすさ、毛髪強化等に寄与する。例えば、コラーゲンまたはその加水分解物、アミノ酸、2-ピロリドン-5-カルボン酸ナトリウム、ミルクカゼイン、卵アルブミン、レシチン、セラミド、パンテノール(ビタミンB複合体)等の化学吸着性のもの、ラノリンおよびその誘導体、スクワラン、流動パラフィン、ワセリン、脂肪酸、高級アルコール、エステル、シリコン油およびその誘導体、油脂(例えば、ヒマシ油、オリーブ油)等の油性の物理吸着性のもの、陽イオン変性セルロースエーテル誘導体、ポリビニルピロリドン誘導体四級アンモニウム塩、塩化ジステアリジメチルアンモニウムポリマー、アルキルポリエチレンイミン等のイオン性吸着タイプの陽イオン性高分子等が挙げられる。

【0082】アルコールは、清涼感、殺菌、配合成分の溶解等に寄与する。例えば、エタノール、イソプロパノール等が挙げられる。

【0083】フケ取り剤としては、例えば、硫黄、硫化セレン、チンクビリジオン(Zpt)等の硫黄および硫黄系化合物の他に、メントール類、トリクロサンハロカルバン、アラントイン、およびサリチル酸等が挙げられる。

【0084】保湿剤は、角質層の保湿、使用感等に寄与する。例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、多価アルコール、糖類、アミノ酸類、およびソルビット等が挙げられる。

【0085】柔軟剤(エモリアント剤)は、保湿、使用感等に寄与し、例えば、エステル油、高級アルコール等が挙げられる。

【0086】角質軟化剤としては、水酸化カリウム、炭

酸カリウム等のアルカリ類が挙げられる。

【0087】薬剤としては、p-フェノールスルホン酸亜鉛等の収斂剤、ベンザルコニウム塩酸塩等の殺菌剤、ビタミン・アミノ酸誘導体等の栄養剤、紫外線吸収剤等が挙げられる。

【0088】その他、緩衝剤（pH調整剤）が用いられる。例として、クエン酸およびその塩が挙げられる。

【0089】本発明のシャンプーおよびトリートメントには、本発明のリポソームの他に、約1～40重量%の界面活性剤と、増泡剤、ハイドロトロープ（可溶化剤）等を含んでいてもよい。

【0090】界面活性剤としては、陰イオン性、陽イオン性、両イオン性、非イオン性のいずれの界面活性剤でも用いられ得る。界面活性剤は、約1～40重量%の量で含まれ得る。

【0091】陰イオン性界面活性剤としては、例えば、アルキル硫酸塩（AS）、アルキルエーテル硫酸塩（AES）、 α -オレフィンスルホン酸塩（AOS）、石鹼、グリセリンモノアルキルエステルモノ硫酸塩、蛋白・脂肪酸縮合物、アルキルリン酸エステル塩類等が挙げられる。

【0092】陽イオン界面活性剤は、特に、ヘアリンスの主成分としても用いられる。例えば、塩化アルキルトリメチルアンモニウム、塩化ジアルキルジメチルアンモニウム、塩化アルキルジメチルベンジルアンモニウム等が挙げられる。

【0093】両イオン界面活性剤としては、例えば、イミダゾリン型、アルキルベタイン型、アルキルスルホベタイン型等の界面活性剤等が挙げられる。

【0094】非イオン性界面活性剤としては、例えば、アルカノールアミド、アミンオキサイド等が挙げられる。

【0095】増泡剤は、シャンプー基材としての界面活性剤の起泡性を高めるのに寄与し、脂肪酸アルカノールアミド、脂肪酸、高級アルコール、水溶性高分子等が挙げられる。

【0096】育毛剤、養毛剤としては、エタノール、女性ホルモン、副腎皮質ホルモン、ビタミンB6、ビタミンE、パントテン酸およびその誘導体、カンタリスチンキ、トウガラシチンキ、ショウキョウチンキ、センブリエキス、セファランチン、ヒノキチオール、感光素、サリチル酸、レゾルシン、メントール、抗ヒスタミン剤、グリチルリチン、塩化カルブロニウム、ペイラム、オードキニン等が挙げられる。

【0097】なお、本発明の化粧料、シャンプーおよび／またはトリートメント、ならびに整髪料の製造には、公知の方法が使用され得る。

【0098】

【実施例】以下、本発明を実施例を挙げて説明するが、本発明はこの実施例により限定されるものではない。

【0099】（本発明に用いる水の製造例）スリット間隙幅2mm、水流流速約1.5m／分、磁力線強度1.2Tにて、純水および精製水をそれぞれ24時間循環させて磁力線照射水を得た。得られた純水からの磁力線処理水、精製水からの磁力線処理水および精製水の半値幅を日本電子（株）製のJNM EX-270を用いて測定した。半値幅を以下に示す。

純水からの磁力線処理水	56.3Hz
精製水からの磁力線処理水	83.7Hz
精製水	142.4Hz

【0100】（参考例：オレイン酸トリグリセライドの分散性）純水および精製水からの磁力線処理水、並びに精製水の各10mlにオレイン酸トリグリセライドをそれぞれ43.5mg添加し、128rpmで5分間振とうした後、直ちに4ml採取し試料とする。各試料0.54mlをΦ5mmのNMR試料管に採取して、内部標準として濃度10mM TSP-d₄重水溶液0.06mlを添加した。TSP-d₄の最終濃度を1mMとし¹H-NMR測定を行った。この測定において、¹H-NMRスペクトルは、水による巨大な¹H信号が不要であるため、¹H-Homo Gated Decoupling (HMG) 法を利用して抑制し、128回の積算測定を行った。水中に分散したオレイン酸トリグリセライド濃度は、オレイン酸トリグリセライドのメチレン基の信号強度と内部標準であるTSP-d₄のメチルプロトンの信号強度比から計算した。なお、測定は日本電子（株）製JNM LA-400 FT-NMR Spectrometerを用いて行った。

【0101】測定の結果、純水を磁気処理して得られた水に分散しているオレイン酸トリグリセライドの相対強度は、精製水の場合の相対強度の約2倍であることが分かった。また、精製水からの磁力線処理水は、精製水の場合の相対強度の約1.1倍であることも分かった。この事実は、クラスターが小さい水の方が精製水よりトリオレイン酸の分散性に優れていることを示している。

【0102】（実施例1）製造例で得られた純水からの磁力線処理水（半値幅：56.3Hz）を用いて、シャンプー用のリポソームを作製した。比較例として、市販の日本薬局方の精製水（半値幅：142.4Hz）を用いた。

以下の組成：（単位は重量%）

水溶性成分：コラーゲン	5%
植物性セラミド	1%
1,3-ブチレングリコール	5%
グリセリン	10%
油溶性成分：植物性スクワラン	1%
ビタミンE	1%
紫外線吸収剤	適量
リン脂質：レシチン	2%
水：	残量

を混合し、みずほ工業株式会社製のマイクロフュイダイザーにかけて、リポソームを作製し、大塚電子株式会社

製のダイナミック光散乱光度計（DLS-7000）を用いて動的光散乱法により粒度分布を測定した。磁力線処理水（半値幅：56.3Hz）および精製水（半値幅：142.4Hz）を用いた場合の粒度分布は、それぞれ、55nm（0.055μm）および112nm（0.112μm）であった。磁力線処理水を用いたリポソームの平均粒径は、精製水を用いたリポソームの約1/2であり、用いる水によって、リポソームの平均粒径に大きな差異が見られた。

【0103】（実施例2：リポソームを含むシャンプー組成物の作製）実施例1で得られたリポソーム原液をそれぞれ用いて、以下の組成のシャンプー組成物を作製した。なお、単位は重量%である。

リポソーム原液	5%
アルキルエーテル硫酸ナトリウム	16%
ラウリル酸ジエタノールアミド	4%
プロピレングリコール	2%
防腐剤、色素、香料	微量
水	残量

磁力線処理水で作製したシャンプーは、精製水を用いて

作製したシャンプーに比べて、髪がしっとりとしており、使用感もよかったです。

【0104】

【発明の効果】半値幅が90Hz以下の水を用いて作製されたリポソームの平均粒径は、通常の水を用いて作製されたリポソームの平均粒径よりも小さく、医薬組成物に用いられた場合、体内へより速く吸収され、標的器官や組織の周囲に高濃度の医薬品を伝達でき、徐放性とあいまって、高い薬理効果が期待できる。

【0105】また、化粧品組成物、育毛剤組成物、あるいは養毛剤組成物に用いた場合も、皮膚あるいは毛髪組織への親和性に優れるため、例えば、保湿成分、育毛成分、あるいは養毛成分等が皮膚角質層、毛髪等に付着、進入しやすくなり、徐放性とあいまって、高い効果が期待できる。

【0106】特に、半値幅が60Hz以下の水を用いた場合、油脂類を通常の水の1.5倍以上も分散させる能力を有することから、リポソーム内に、より多量の医薬、化粧料、育毛剤あるいは養毛剤を保持することができるので、さらに高い効果が期待できる。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	マーコード（参考）
A 6 1 K	7/075	C O 2 F	A
C O 2 F	1/48	1/48	Z
B O 1 J	13/02		

F ターム(参考) 4C076 AA19 AA95 BB01 BB13 BB15
 BB16 BB22 BB24 BB25 BB27
 BB28 BB29 BB30 BB31 DD34
 DD38 DD50 DD59 DD63F
 EE43 FF16 GG21
 4C083 AB051 AC022 AC122 AC432
 AC542 AC642 AC662 AC782
 AC901 AC902 CC01 CC04
 CC05 CC12 CC32 CC33 CC37
 CC38 CC39 DD31 DD45 EE22
 4D061 DA03 DB06 EA18 EC05 FA08
 4G005 AA07 AB30 BB01 DB08X
 DB22X DB23X DC18X DC56Y
 EA03